

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE  
CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS  
(SMD)**

**Autores:** Fernando Barroso Duarte, Jacques Kaufman, Roberto Luiz da Silva.

## Síndromes mielodisplásicas (SMD)

### Resumo

A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma desordem clonal que se caracteriza por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoiese ineficaz e, dependendo do seu subtipo, pode ter a presença de blastos, estando associada a alterações genéticas com frequência. Utilizamos a classificação da OMS 2016 associada, mais frequentemente, a estratificação de risco através do R-IPSS, que se divide em cinco grupos prognósticos. Apesar de ter sido revisada em 2012 ainda não abrange completamente a complexidade da evolução clínica da SMD. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única opção curativa disponível, devendo ser inicialmente considerado o TCTH alogênico mieloablativo para pacientes com idade inferior a 60 anos, de alto risco, que possuam um doador aparentado HLA idêntico. Nos pacientes sem doador HLA idêntico, devemos buscar doador não aparentado. Nos pacientes idosos, com idade superior a 60 anos, o TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (CIR) torna-se uma alternativa, pois os estudos demonstram que a idade isoladamente não deve ser considerada uma contraindicação. A utilização da azacitidina no pré e pós-TCTH tem sido efetiva tanto na espera da busca por doador como contribuindo com sua ação imunomoduladora na manutenção da quimera.

## **Introdução**

A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma desordem clonal que se caracteriza por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoese ineficaz e dependendo do seu subtipo, pode ter presença de blastos, estando associada a alterações genéticas com frequência. Em aproximadamente 30% dos casos pode evoluir para leucemia mieloide aguda. Em termos de patogênese,<sup>1-3</sup> devemos citar a perda da capacidade de diferenciação celular e vantagens na proliferação de células imaturas através de inúmeros mecanismos que envolvem, por exemplo, a hipermetilação do DNA, a desacetilação de histonas, alteração da angiogênese e o comprometimento da adesão celular e do sistema imune.

Entre os possíveis fatores de risco para a ocorrência de SMD está o uso de agentes genotóxicos tais como: benzeno, agrotóxicos e solventes. Também são relevantes o tabagismo, história familiar de neoplasias hematológicas e desordens hereditárias (anemia de Fanconi, disqueratose congênita e síndrome de Blackfan-Diamond). Do ponto de vista epidemiológico, trata-se de patologia de idosos, com idade média de diagnóstico de 70 anos, sendo menos frequente na infância e nos adultos jovens. O diagnóstico diferencial deve ser feito com as falências medulares, síndromes mieloproliferativas agudas e crônicas, citopenia refratária de significado indeterminado,<sup>4-9</sup> doenças virais e uso de drogas mielossupressoras.

## **Classificação e estratificação prognóstica**

O detalhamento na classificação é muito importante, pois é determinante na definição da conduta inicial e no prognóstico da doença. Atualmente, utilizamos a classificação da OMS 2016.<sup>10-14,34</sup>

A estratificação de risco na SMD pode ser realizada através de diferentes scores, tais como, o IPSS, o WPSS, o MD Anderson Score e através do R-IPSS.<sup>15-17</sup> Este último é o mais utilizado e se divide em cinco grupos prognósticos (Muito Bom, Bom, Intermediário, Ruim e Muito Ruim), no qual a citogenética é determinante para classificação. Apesar de ter sido revisado e ser mais

refinado nas alterações citogenéticas, ainda assim, não abrange totalmente a complexidade da estratificação desta patologia, pois não considera a fibrose medular e a presença de mutações prognósticas, dentre as mais relevantes temos TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2, ETV6, TET2 e DNMT3.<sup>18-21</sup> Sabemos que, muitas vezes, pacientes classificados como baixo risco, tem uma evolução ruim, em função da elevada necessidade transfusional<sup>22</sup> que, se não resolvida, pode levá-lo a êxito letal.

## **Tratamento**

A base racional do tratamento está pautada na estratificação de risco do paciente em baixo risco (BR) ou alto risco (AR). Nos pacientes classificados como de baixo risco no IPSS e no R-IPSS, que não são dependentes de transfusão, a conduta deve ser conservadora. O tratamento clínico, caso necessário, é a melhor opção, tendo como base o uso de eritropoietina e quelantes de ferro oral caso haja ferritina > 1000 ng/mL ou mais de 20 transfusões.<sup>35</sup>

## **Indicação de TCTH alogênico em SMD**

O TCTH alogênico ainda é o único procedimento curativo, porém algumas questões se impõem diante desta afirmativa: quem e quando. Uma vez que a maioria desses pacientes são idosos e com comorbidades, muitos são inelegíveis para o TCTH. Podemos utilizar o índice de comorbidades HCT-CI<sup>24-</sup><sup>26</sup> e a estratificação prognóstica para poder auxiliar nessa difícil decisão. Cutler et al. através da análise de Markov determinou que devem ser considerados elegíveis ao TCTH alogênico precocemente os pacientes classificados como alto risco, se utilizado o IPSS como instrumento prognóstico.<sup>26</sup>

Com a utilização do R-IPSS, alguns pacientes antes considerados de BR pelo IPSS, foram reclassificados como AR. Essa modificação, somada à presença de fatores de mau prognóstico, como como fibrose medular, positividade do CD34 na imunoistoquímica ou presença de mutações de mau prognóstico, podem ser consideradas, no momento da decisão clínica, para a

implementação de uma terapêutica mais agressiva como o uso de agentes hipometilantes e o TCTH alogênico.<sup>36</sup>

O TCTH alogênico mieloablativo deve ser considerado para pacientes com idade inferior a 60 anos que possuam um doador aparentado HLA idêntico. Nos pacientes idosos, com idade superior a 60 anos, o TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (CIR) torna-se uma alternativa, pois os estudos demonstram que a idade isoladamente não deve ser considerada uma contraindicação. Com a possibilidade do CIR e a incapacidade de cura com quimioterápicos a despeito do aumento de sobrevida,<sup>27</sup> cada vez mais, nos deparamos com o dilema da indicação do TCTH alogênico em idosos.

Nos pacientes de AR, a terapia hipometilante deve ser considerada na primeira abordagem, sendo a azacitidina a droga de escolha com nível de evidência 1A segundo o Guidelines NCCN versão 2.2018.<sup>35</sup> Esta droga pode ser utilizada no pré-TCTH enquanto se busca um doador compatível.

Nos pacientes com indicação incontestável de TCTH alogênico e ausência de um doador aparentado, devemos iniciar a busca por doadores não aparentados. Conforme dados retrospectivos do CIBMTR,<sup>28,29</sup> corroborados pelos dados do EBMT,<sup>30</sup> este procedimento não deve ser desconsiderado, visto a análise de sobrevida em 4 anos semelhante aos dos pacientes submetidos ao TCTH com doador aparentado.

A possibilidade de utilização de células do cordão umbilical deve ser considerada principalmente em pacientes pediátricos. Além da recidiva de doença, o elevado índice de falha de enxertia deve ser ponderado, sendo mais recentemente proposto uma monitorização precoce do quimerismo como forma de melhor acompanhamento desta complicação.<sup>31</sup>

### **Estratégias pós TCTH alogênico**

A recaída da SMD pós TCTH alogênico é uma preocupação, principalmente, nos pacientes submetidos ao TCTH com CIR. Tem sido associada a uma sobrevida diminuída em dois anos, tendo como fatores prognósticos a presença de DECH aguda e a recaída nos primeiros seis meses

pós TCTH. A infusão de linfócitos do doador e um segundo TCTH alogênico são opções neste contexto, quando possíveis.<sup>32</sup>

A azacitidina passou a ter importante papel no pós-TCTH<sup>32</sup> por sua ação imunomoduladora e pela capacidade de elevar os Linfócitos T-reg,<sup>33</sup> com o intuito de manter a remissão. Alguns trabalhos propõem que quando houver indício de perda de quimerismo, a azacitidina possa ser iniciada de forma precoce sendo capaz de evitar a recaída de doença. O uso da azacitidina pós-TCTH pode ser uma alternativa para aumentar a ação do enxerto versus leucemia, sem aumentar a DECH.<sup>33-38</sup>

## **Conclusão**

O curso crônico de alguns pacientes com SMD e a mortalidade relacionada ao transplante (TRM) levam à relutância em oferecer tal procedimento mais precocemente, porém este retardo pode comprometer as chances de sucesso. Devemos nos cercar de critérios para esta decisão, lembrando a utilização do índice de comorbidade específico para o TCTH e a estratificação de risco. A possibilidade da utilização de condicionamento de intensidade reduzida diminuiu a TRM, permitindo que se possa vislumbrar este procedimento para pacientes antes considerados inelegíveis. O IPSS e o R-IPSS são parâmetros úteis para guiar a decisão clínica para se decidir o TCTH alogênico, principalmente em pacientes com doador HLA compatível. Segundo dados do NCCN, nos pacientes de AR a sobrevida é melhor se o transplante for precocemente realizado.

Já nos classificados como BR devemos nos cercar do maior refinamento prognóstico possível para tomar essa decisão. A valorização das mutações, especialmente p53, TET2, DNMT3, ASXL1 têm sido cada vez mais relevante como fator prognóstico para tratamento, indicação de transplante e por vezes seguimento de doença residual mínima. A mutação do p53 especificamente confere fator prognóstico independente, associa-se a cariótipo complexo e quando presente conjuntamente com a deleção do 5q, tem sido relacionada à perda de resposta a lenalidomida e confere mau prognóstico mesmo com o transplante.

Com o conhecimento que temos hoje, o TCTH alogênico para SMD é uma opção, podendo ser realizado em pacientes idosos, com níveis aceitáveis de mortalidade e morbidade relacionada ao transplante. A decisão de quando realizar o TCTH deve ser baseada nas comorbidades do paciente e nos fatores preditivos da doença, sempre avaliando risco benefício entre o transplante e as outras opções de tratamento.

## Referências bibliográficas

1. Hellström-Lindberg E, Willman C, Barrett AJ, Sauntharajah Y. Achievements in Understanding and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2000:110-132.
2. Hofmann WK, Koeffler HP. Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*. 2005;56:1-16.
3. List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Hematol Educ Program*. 2004:297-317.
4. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzinger I, Müllauer L, Sperr WR, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res*. 2007;31(11):1461-8.
5. Dos Santos TE, Gonçalves RP, Duarte FB. Myelodysplastic syndrome versus idiopathic cytopenia of undetermined significance: the role of morphology in distinguishing between these entities. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(6):438-9.
6. Santos T, Duarte F, Santos T, Gonçalves R, Barbosa M. P-091 The prevalence of ICUS in patients referred to a unity of hematology: The value of morphology in these cases. *Leukemia Research*. 2013;37(Supplement 1):S62-S63. Disponível em: [http://www.lrjournal.com/article/S0145-2126\(13\)70140-1/pdf](http://www.lrjournal.com/article/S0145-2126(13)70140-1/pdf). Acessado em 2017 (24 jul).
7. Duarte FB, Ribeiro RA, Rocha FD, Ribeiro Neto CC. 373 A proposal of complementary classification in low risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*. 2011;35(Supplement 1):S148-S149. Disponível em: [http://www.lrjournal.com/article/S0145-2126\(11\)70375-7/fulltext](http://www.lrjournal.com/article/S0145-2126(11)70375-7/fulltext). Acessado em 2017 (25 jul).



8. Duarte FB, Vasconcelos PRL, Santos TN, Santos TEJ, Gonçalves RP, Barbosa MC, et al. Tumor suppressor p53 protein expression: prognostic significance in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(3):196-201.
9. Duarte F, Lemes R, Vasconcelos J, Rocha F, Zalcborg I, Coutinho D, et al. 214 Analysis of protein expression and changes in gene p53 in cells and hematopoietic mesenchymal bone marrow in patients with low risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research.* 2015;39(Supplement 1):S107-S108.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51(2):189-99.
11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49.
12. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
14. Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G. Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue.* 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-103.

15. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
16. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
17. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-9.
18. Gerds AT, Walter MJ, Scott BL. Emerging importance of mutational analysis in myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1 Suppl):S33-7.
19. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1090-8.
20. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496-506.
21. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-27; quiz 3699.
22. Komrokji RS, Corrales-Yeppez M, Al Ali N, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Fields T, et al. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2012;118(10):2659-64.

23. Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-11.
24. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva G, Tallman MS, Sierra J, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-87.
25. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
27. Pasquini MC, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides.
28. Atallah E, Bylow K, Troy J, Saber W. Treatment of older patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS): the emerging role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo HSCT). *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(1):57-65.
29. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Dose-reduced versus standard conditioning in MDS/sAML (RICMAC). *ClinicalTrials.gov*; 2015. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203228>. Acessado em: 2017 (25 jul).

30. Bejanyan N, Brunstein CG, Cao Q, Thyagarajan B, Sandhu KS, Arora M, et al. Day 21 chimerism is a critical prognostic factor for graft failure and survival in recipients of myeloablative conditioning and umbilical cord blood (UCB) transplantation. *Blood*. 2014;124:3867. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3867?sso-checked=true>. Acessado em: 2017 (25 jul).
31. Guièze R, Damaj G, Pereira B, Robin M, Chevallier P, Michallet M, et al. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):240-7.
32. Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, Loirat M, Ayari S, Peterlin P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):567-71.
33. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119(14):3361-9.
34. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A, Tefferi A. [The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion.](#) *Blood Cancer J*. 2018;8(2):15.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines. Myelodysplastic syndromes. Version 2.2018.
36. [de Witte T](#), [Bowen D](#), [Robin M](#), [Malcovati L](#), [Niederwieser D](#), [Yakoub-Agha J](#), [Mufti GJ](#), [Fenaux P](#), [Sanz G](#), [Martino R](#), [Alessandrino EP](#), [Onida F](#), [Symeonidis A](#), [Passweg J](#), [Kobbe G](#), [Ganser A](#), [Platzbecker U](#), [Finke J](#), [van](#)

[Gelder M](#), [van de Loosdrecht AA](#), [Ljungman P](#), [Stauder R](#), [Volin L](#), [Deeg HJ](#), [Cutler C](#), [Saber W](#), [Champlin R](#), [Giralt S](#), [Anasetti C](#), [Kröger N](#). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. [Blood](#).2017;129(13):1753-1762

37. Craddock C, Jilani N, Siddique S, Yap C, Khan J, Nagra S, Ward J, Ferguson P, Hazlewood P, Buka R, Vyas P, Goodyear O, Tholouli E, Crawley C, Russell N, Byrne J, Malladi R, Snowden J, Dennis M. [Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial](#). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(2):385-390.
38. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119(14):3361-9.

### **Bibliografia complementar**

Atallah E, Bylow K, Troy J, Saber W. Treatment of older patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS): the emerging role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo HSCT). *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(1):57-65.

Bejanyan N, Brunstein CG, Cao Q, Thyagarajan B, Sandhu KS, Arora M, et al. Day 21 chimerism is a critical prognostic factor for graft failure and survival in recipients of myeloablative conditioning and umbilical cord blood (UCB) transplantation. *Blood*. 2014;124:3867. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3867?sso-checked=true>. Acessado em: 2017 (25 jul).

- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496-506.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
- Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
- Dos Santos TE, Gonçalves RP, Duarte FB. Myelodysplastic syndrome versus idiopathic cytopenia of undetermined significance: the role of morphology in distinguishing between these entities. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(6):438-9.
- Duarte F, Lemes R, Vasconcelos J, Rocha F, Zalcborg I, Coutinho D, et al. 214 Analysis of protein expression and changes in gene p53 in cells and hematopoietic mesenchymal bone marrow in patients with low risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research*. 2015;39(Supplement 1):S107-S108.
- Duarte FB, Ribeiro RA, Rocha FD, Ribeiro Neto CC. 373 A proposal of complementary classification in low risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*. 2011;35(Supplement 1):S148-S149. Disponível em: [http://www.ljournal.com/article/S0145-2126\(11\)70375-7/fulltext](http://www.ljournal.com/article/S0145-2126(11)70375-7/fulltext). Acessado em 2017 (25 jul).
- Duarte FB, Vasconcelos PRL, Santos TN, Santos TEJ, Gonçalves RP, Barbosa MC, et al. Tumor suppressor p53 protein expression: prognostic significance in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(3):196-201.

European Group for Blood and Marrow Transplantation. Dose-reduced versus standard conditioning in MDS/sAML (RICMAC). ClinicalTrials.gov; 2015. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203228>. Acessado em: 2017 (25 jul).

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.

Gerds AT, Walter MJ, Scott BL. Emerging importance of mutational analysis in myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1 Suppl):S33-7.

Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2012;119(14):3361-9.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-65.

Guièze R, Damaj G, Pereira B, Robin M, Chevallier P, Michallet M, et al. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(2):240-7.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49.

Hellström-Lindberg E, Willman C, Barrett AJ, Sauntharajah Y. Achievements in Understanding and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2000:110-132.

Hofmann WK, Koefler HP. Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*. 2005;56:1-16.

Komrokji RS, Corrales-Yeppez M, Al Ali N, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Fields T, et al. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2012;118(10):2659-64.

Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-11.

List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Hematol Educ Program*. 2004:297-317.

McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, Tunes da Silva G, Tallman MS, Sierra J, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-87.

National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2013: Myelodysplastic syndromes (MDS), Chronic myeloproliferative disorders (CMD) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML) 2016. Available at: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2013/browse\\_csr.php?sectionSEL=30&pageSEL=sect\\_30\\_intro.01.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=30&pageSEL=sect_30_intro.01.html). Accessed April 15, 2018.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-27; quiz 3699.



[Pasquini M](#), [Wang Z](#), [Horowitz MM](#), [Gale RP](#). 2013 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. [Clin Transpl](#). 2013:187-97.

Santos T, Duarte F, Santos T, Gonçalves R, Barbosa M. P-091 The prevalence of ICUS in patients referred to a unit of hematology: The value of morphology in these cases. *Leukemia Research*. 2013;37(Supplement 1):S62-S63. Disponível em: [http://www.ljournal.com/article/S0145-2126\(13\)70140-1/pdf](http://www.ljournal.com/article/S0145-2126(13)70140-1/pdf). Acessado em 2017 (24 jul).

Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-9.

Tessoulin B, Delaunay J, Chevallier P, Loirat M, Ayari S, Peterlin P, et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):567-71.

Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1090-8.

Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzinger I, Müllauer L, Sperr WR, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res*. 2007;31(11):1461-8.